

عوامل پیش‌بینی‌کننده پیامد کوتاه‌مدت اختلال دوقطبی نوع یک در کودکان و نوجوانان

دکتر پرویز مولوی⁽¹⁾، دکتر زهرا شهرپور⁽²⁾، دکتر جواد محمودی قرائی⁽³⁾، دکتر سجاد بشرپور⁽⁴⁾، دکتر افشان شرقی⁽⁵⁾، فاطمه نیک‌پرور⁽⁶⁾

چکیده

هدف: پژوهش حاضر شناسایی عوامل جمعیت‌شناختی و بالینی پیش‌بینی‌کننده پیامد کلی اختلال دوقطبی نوع یک در کودکان و نوجوانان در پی‌گیری‌های سه و شش‌ماهه بود. **روش:** طرح پژوهش از نوع طولی و آینده‌نگر بود. 80 کودک و نوجوان بستری در بیمارستان روزبه با تشخیص اختلال دوقطبی نوع یک، به‌صورت در دسترس وارد پژوهش شدند. ابزارهای پژوهش هنگام بستری و زمان ترخیص و دو دوره پی‌گیری سه و شش‌ماهه در مورد آزمودنی‌ها تکمیل شدند؛ پرسش‌نامه داده‌های جمعیت‌شناختی، برنامه کودکان برای اختلال‌های عاطفی و اسکیزوفرنیا، تشخیص کنونی و طول عمر (K-SADS-PL)، مقیاس نمره‌گذاری شیدایی یانگ (YMRS)، پرسش‌نامه افسردگی کودکان (CDI)، پرسش‌نامه افسردگی بک (BDI) و برداشت کلی بالینی (CGI). ضریب همبستگی پیرسون و تحلیل رگرسیون چندمتغیری برای تحلیل داده‌ها به کار رفت. **یافته‌ها:** شدت نشانه‌های شیدایی در پی‌گیری شش‌ماهه با پسر بودن ($p=0/01$) و شدت شیدایی در بدو بستری ($p=0/04$) همبستگی مثبت داشت. میزان بازگشت در پی‌گیری شش‌ماهه با وجود روان‌پریشی در بدو بستری همبستگی مثبت ($p<0/05$) داشت. شدت کلی اختلال در ماه ششم با مدت زمانی که از شروع نخستین نشانه‌ها تا دریافت درمان روانپزشکی می‌گذشت ارتباط مثبت داشت ($p=0/03$). **نتیجه‌گیری:** برخی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی در پیش‌بینی سیر بیماری و پاسخ به درمان نقش دارند.

کلیدواژه: اختلال دوقطبی؛ کودک و نوجوان؛ پیامد؛ پیش‌بینی؛ عوامل جمعیت‌شناختی؛ عوامل بالینی

[دریافت مقاله: 1390/4/2؛ پذیرش مقاله: 1390/7/12]

مقدمه

10 سالگی است (پاولوری³، بیرماهر⁴ و نایلور⁵، 2005).

بررسی‌های پی‌گیری اندکی در مورد کودکان و نوجوانان مبتلا به این اختلال انجام شده است (گلر⁶، زیمرمن⁷، ویلیامز⁸، بولهوفنر⁹ و کرانی¹⁰، 2001). در بیشتر بررسی‌ها، پاسخ به درمان کم و میزان بازگشت بالا گزارش شده است (امسلی¹¹، مایز¹²، لاپتوک¹³ و بت¹⁴، 2003). حتی در صورت تشخیص

اختلال‌های خلقی، به‌ویژه نوع دوقطبی¹، از اختلال‌های جدی دوره کودکی و نوجوانی و از علل اصلی ناخوشی و مرگ و میر آنان است (ففر² و همکاران، 1991). در نزدیک 60 درصد از بزرگسالان مبتلا به اختلال دوقطبی، شروع نشانه‌ها پیش از 20 سالگی و در 10-20 درصد، پیش از

(1) دستیار فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی اردبیل؛ (2) فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان روزبه، تهران، چهارراه لشکر، بیمارستان روزبه. دورنگار: 021-55422003 (نویسنده مسئول) E-mail: sharivar@sina.tums.ac.ir؛ (3) فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان روزبه؛ (4) دکترای تخصصی روانشناسی، استادیار دانشگاه محقق اردبیلی؛ (5) متخصص پزشکی اجتماعی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اردبیل؛ (6) کارشناسی ارشد روانشناسی، دانشگاه شهید بهشتی تهران.

1- bipolar
3- Pavuluri
5- Naylor
7- Zimmerman
9- Bolhofner
11- Emslie
13- Liptook

2- Pfeffer
4- Birmaher
6- Geller
8- Williams
10- Craney
12- Mayes
14- Batt

سریع تر از کودکان دوقطبی به درمان پاسخ می دهند. کوواج²⁶ و همکاران (1999) نیز نشان دادند طول مدت بیماری، پیامد درمان را پیش بینی می کند؛ مدت طولانی بیماری تأثیر منفی بر پیش آگهی دارد و با پاسخ دهی ضعیف به درمان و افزایش اپیزودهای افسردگی رابطه دارد. هم چنین اپیزودهای بیشتر با نارسایی در کارکرد اجتماعی (چاکرابارتی²⁷، کالهارا²⁸ و ورمن²⁹، 1992)، پاسخ دهی ضعیف تر به درمان با لیتیم (گراف³⁰، آلدی³¹، گراف، فاکس³² و کمرون³³، 1993) و احتمال بازگشت در آینده (مندر³⁴، 1986) رابطه دارد. گراف و همکاران (1993) نیز نشان دادند نشانه های روان پریشی در طول اپیزود بیماری، اپیزودهای متعدد و رخداد یک اپیزود به دنبال افسردگی یا به طور مستقیم به دنبال شیدایی، با پیامد ضعیف تر درمان با لیتیم همراه است. در بررسی دیگری (استروبر و همکاران، 1995) زمان لازم برای رسیدن به بهبودی در افرادی که تنها شیدایی داشتند، به طور متوسط 15 هفته، در اپیزود مختلط 11 هفته و در حالت چرخشی 15 هفته بود. این زمان در افرادی که هنگام ورود به پژوهش افسرده بودند، طولانی تر بود. هم چنین در افرادی که اپیزودهای چرخشی یا مختلط داشتند، احتمال بازگشت بالاتر بود. بیرماهر، اکسلسون³⁵ و استروبر (2006) در پی گیری گروهی از نوجوانان دوقطبی نشان دادند در حالت مختلط، میزان بازگشت بیشتر و زمان میان اپیزودها کوتاه تر بود. تشخیص های همبود نیز در اختلال دوقطبی کودک و نوجوان پدیده ای متداول است؛ بیش از 70 درصد مبتلایان، دست کم یک تشخیص همبود نیز دارند که بر پیامد درمان این اختلال

درست اختلال در سنین کودکی، بیماران مختلف، پاسخ های درمانی متفاوتی به درمان های معمول نشان می دهند. برای مثال بیشتر تثبیت کننده های خلقی، مانند لیتیم کربنات¹ در بیماران مختلف تأثیرهای متفاوت دارد (باودن²، 1995؛ استروبر³، مورل⁴، لمپرت⁵ و بوراگز⁶، 1990؛ گودیر⁷، هربرت⁸، تامپلین⁹، سچر¹⁰ و پیرسون¹¹، 1997).

در بررسی های طبیعی و گذشته نگر، سه دسته پیش بینی کننده های اصلی پیامد این اختلال شناسایی شده اند: الف) پیش بینی کننده های جمعیت شناختی: بیشتر پژوهش ها نشان داده اند سن، جنسیت، نژاد و موقعیت اجتماعی - اقتصادی پیامد را پیش بینی نمی کند (امسلی و همکاران، 2003). با این حال در تعداد کمی از بررسی ها، سن بالاتر با پیامد ضعیف درمان مربوط بوده است (استروبر و همکاران، 1990؛ جیسون¹²، وود¹³، کرول¹⁴، فراسر¹⁵ و هرینگتون¹⁶، 1998). امسلی و همکاران (1997) نشان دادند سن و جنسیت در پیامد درمان کودکان تأثیری ندارد، در حالی که مک کاولی¹⁷ و همکاران (1993) نشان دادند زن بودن با شدت بیشتر بیماری در ارتباط است؛ زنان اپیزودهای طولانی تر و شدت نشانه های بیشتری در هنگام شروع درمان داشتند و بازگشت افسردگی با سن بالاتر، نژاد و اقلیت ارتباط داشت. برانلی¹⁸ و همکاران (2009) نیز با بررسی عوامل پیش بینی کننده پیامد کوتاه مدت درمان در 80 آزمودنی مبتلا به اختلال دوقطبی نشان دادند شدت بیماری و زن بودن، میزان بهبودی؛ و روان پریشی و بینش ضعیف، طول مدت بیشتر بیماری و بستری شدن را پیش بینی می کنند. ب) پیش بینی کننده های روانی - اجتماعی: در این حوزه پژوهش ها بر حوادث زندگی و عوامل فشارزایی تأکید می کنند که بر اپیزودهای افسردگی و شیدایی کودک تأثیر می گذارند. این عوامل عبارتند از: تغییر در وضعیت مالی خانواده، مرگ یک عضو خانواده یا یک دوست صمیمی، اختلاف پدر و مادر با یکدیگر یا با کودک و اختلال روان پریشی در پدر و مادر (گودیر و همکاران، 1997؛ موراتوری¹⁹ و فاسانو²⁰، 1997؛ راینهرز²¹، گیاکونیا²²، پاکیس²³، سیلورمن²⁴ و فراست²⁵، 1993). ج) پیش بینی کننده های بالینی: بیشتر بررسی ها نشان داده اند سن بروز بیماری، عامل پیش بینی کننده خوبی برای پیامد بیماری است. استروبر و همکاران (1988) نشان دادند بیماران دوقطبی نوجوان بهتر و

- | | |
|----------------------|----------------|
| 1- lithium carbonate | 2- Bowden |
| 3- Strober | 4- Morrell |
| 5- Lampert | 6- Burroughs |
| 7- Goodyer | 8- Herbert |
| 9- Tamplin | 10- Secher |
| 11- Pearson | 12- Jayson |
| 13- Wood | 14- Kroll |
| 15- Fraser | 16- Harrington |
| 17- McCauley | 18- Brunelle |
| 19- Muratori | 20- Fasano |
| 21- Reinherz | 22- Giaconia |
| 23- Pakis | 24- Silverman |
| 25- Frost | 26- Kowatch |
| 27- Chakrabarti | 28- Kulhara |
| 29- Verman | 30- Grof |
| 31- Alda | 32- Fox |
| 33- Cameron | 34- Mander |
| 35- Axelsson | |

تأثیر منفی می‌گذارد (استروبر و همکاران، 1998؛ امسلی و همکاران، 2003؛ بیرماهر و همکاران، 2006).

با توجه به موارد بالا و نبود یافته‌های باثبات در مورد عوامل پیش‌بینی‌کننده پیامد اختلال دوقطبی در کودکان و نوجوانان، هم‌چنین نبود اطلاعات کافی در مورد پیامد این اختلال در جمعیت ایرانی، هدف پژوهش حاضر، شناسایی عوامل جمعیت‌شناختی و بالینی پیش‌بینی‌کننده پیامد کلی اختلال دوقطبی در کودکان و نوجوانان (میزان بازگشت، بستری دوباره، شدت نشانه‌ها و میزان بهبودی) در پی‌گیری‌های سه و شش‌ماهه بود.

روش

در پژوهش طولی و آینده‌نگر¹ حاضر، 80 کودک و نوجوان که در فاصله زمانی بهمن 1388 تا تیر 1389 با تشخیص اختلال دوقطبی نوع یک (بر پایه تشخیص روانپزشک کودک و نوجوان) در بخش کودک و نوجوان بیمارستان روزبه تهران بستری بودند، به‌صورت در دسترس وارد پژوهش شدند. پیش از ورود به پژوهش از آزمودنی و پدر و مادر آنها رضایت کتبی گرفته شد. پرسش‌نامه‌ها به‌وسیله دستیار روانپزشکی کودک و نوجوان در پنج روز نخست بستری تکمیل شد. درمان دارویی اختلال دوقطبی به‌وسیله گروه فوق‌تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، هماهنگ با برنامه‌های علمی معمول بخش انجام شد و از سوی پژوهشگران، مداخله‌ای در روند درمان معمول صورت نگرفت. تمامی آزمودنی‌ها هنگام بستری و زمان ترخیص ارزیابی شدند. در پی‌گیری سه‌ماهه و شش‌ماهه، 12 نفر به دلیل نبود امکان پی‌گیری از پژوهش خارج شدند (شش، سه، دو و یک نفر به‌ترتیب به‌دلیل تغییر دادن روانپزشک، تمایل نداشتن برای شرکت در پی‌گیری‌ها به دلیل دوری راه، نیمه‌تمام گذاشتن درمان، و فوت پدر و مادر و دسترسی نداشتن به بیمار). برای گردآوری داده‌ها ابزارهای زیر به کار رفت:

پرسش‌نامه داده‌های جمعیت‌شناختی: دربرگیرنده داده‌های جمعیت‌شناختی مانند زمان شروع بیماری، فاصله زمانی شروع نشانه‌های کنونی تا بستری کنونی (طول مدت بیماری I)، فاصله زمانی شروع نخستین نشانه‌ها تا شروع درمان روانپزشکی (طول مدت بیماری II)، میزان پذیرش درمان (کامل/ناکامل: مصرف

منظم یا نامنظم داروها به گزارش بیمار و همراه او) و میزان بازگشت و بستری دوباره در پی‌گیری‌های سه و شش‌ماهه.

برنامه کودکان برای اختلال‌های عاطفی و اسکیزوفرنیا، تشخیص کنونی و طول عمر² (K-SADS-PL) (کافمن³، بیرماهر و برنت⁴، 1997): یک مصاحبه تشخیصی نیمه ساختاریافته برای ارزیابی نشانه‌های اختلال‌های روانپزشکی کودک و نوجوان بر پایه طبقه‌بندی DSM-IV⁵ (انجمن روانپزشکی آمریکا، 1994) است. روایی⁶ و پایایی⁷ نسخه فارسی K-SADS-PL خوب تا متوسط گزارش شده است (شهریور، کوشا، معلمی، تهرانی‌دوست و علاقه‌نادر، 2010). در پژوهش حاضر از این ابزار برای تأیید تشخیص اختلال دوقطبی و اختلال‌های همبود استفاده شد.

مقیاس نمره‌گذاری شیدایی یانگ⁸ (YMRS) (یانگ، بیگز⁹، زیگلر¹⁰ و میر¹¹، 1978) 11 گویه دارد که برای اندازه‌گیری شدت نشانه‌های شیدایی طراحی شده است. YMRS با مشاهده و ارزیابی وضعیت بیمار و به‌سیله متخصص بالینی یا پرستار تکمیل می‌شود. دامنه نمره‌ها بین صفر و 60 است. پایایی YMRS 0/41-0/85 و روایی آن در مقایسه با مقیاس شیدایی پترسون¹² (PMS) (پترسون، فیرو¹³ و سدوال¹⁴، 1973) 0/89 و با مقیاس نمره‌گذاری حالت شیدایی¹⁵ (MSRS) (بیگل¹⁶، مورفی¹⁷ و بانی¹⁸، 1971) 0/88 گزارش شده است (یانگ و همکاران، 1978). روایی و پایایی نسخه فارسی YMRS نیز قابل‌قبول گزارش شده است (برکتین، توکلی، مولوی، معروفی و صالحی، 2007).

پرسش‌نامه افسردگی کودکان¹⁹ (CDI) (کواکس²⁰، 1981) 27 گویه دارد و برای ارزیابی افسردگی کودکان 16-7 ساله به کار می‌رود. میانگین و انحراف معیار CDI در جامعه بهنجار به‌ترتیب ۴ و هفت و ثبات درونی²¹ آن 0/80

1- prospective

2- Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime

3- Kaufman

4- Brent

5- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4thed.)

6- validity

7- reliability

8- Young Mania Rating Scale 9- Biggs

10- Ziegler

11- Meyer

12- Petterson Mania Scale 13- Fyro

14- Sedval

15- Manic-State Rating Scale 16- Beigel

17- Murphy

18- Bunney

19- Children Depression Inventory

20- Kovacs

21- internal consistency

میانگین (و انحراف معیار) میزان بازگشت، میزان بستری، شدت افسردگی، شدت شیدایی، شدت کلی علایم (Se) و میزان بهبودی کلی (Im) به ترتیب در پی گیری نخست (ماه سوم) 0/40 (0/52)، 0/08 (0/28)، 15/64 (9/72)، 10/88 (6/38)، 2/22 (1/19) و 4/08 (1/38) و در پی گیری دوم (ماه ششم) 0/69 (0/68)، 0/15 (0/36)، 13/19 (6/95)، 12/97 (7/01)، 2/44 (1/20) و 3/69 (1/39) بود.

ضرایب همبستگی میان عوامل پیش گویی کننده و شاخص های پیامد در دو دوره پی گیری (جدول 1) نشان داد جنس (پسر بودن) با میزان شدت شیدایی در ماه ششم همبستگی داشت، اما میان سن و پیامدهای ارزیابی شده رابطه ای وجود نداشت. هرچه مدت زمان بروز اختلال تا دریافت درمان روانپزشکی طولانی تر می شد، شدت نشانه ها در ماه ششم بیشتر بود. نوع ایزود (مختلط بودن) با شدت نشانه ها در ماه ششم همبستگی منفی داشت. پذیرش درمان با شدت شیدایی همبستگی منفی و با میزان بهبودی همبستگی مثبت داشت. روان پریشی احتمال بازگشت در ماه ششم را بیشتر می کرد. هم بودی با سایر اختلال ها، با شدت افسردگی و شیدایی در ماه سوم همبستگی مثبت و شدت افسردگی در بدو بستری با میزان بازگشت سه ماهه رابطه منفی داشت.

تحلیل رگرسیون چندمتغیری به روش گام به گام نشان داد از میان متغیرهای سن، جنسیت، طول مدت بیماری I و II، نوع اختلال، پذیرش درمان، وجود روان پریشی در بدو بستری، هم بودی با سایر اختلال ها، شدت افسردگی، شدت شیدایی و شدت کلی نشانه ها، در گام یک تنها شدت افسردگی شدت کلی نشانه ها، در گام دوم $(B=0\cdot10, t=-3/09, \text{Beta}=-0/36, p=0/003)$ و در گام دوم

گزارش شده است (بروکس¹ و کوچر²، 2000). پایایی آزمون- بازآزمون³ و همسانی درونی نسخه فارسی CDI روی دختران و پسران مقطع راهنمایی شهر تهران به ترتیب 0/82 و 0/83 گزارش شده است (دهشیری، نجفی، شیخی و حبیبی عسگرآباد، 2009).

پرسش نامه افسردگی بک⁴ (BDI) (بک، استیر⁵ و براون⁶، 1996) 21 گویه دارد و برای درجه بندی نشانه های تشخیصی افسردگی در افراد بالای 16 سال به کار می رود. ضریب آلفای کرونباخ⁷ آن در بیماران روانپزشکی و غیرروانپزشکی 0/84-0/81 گزارش شده است. رجبی، عطاری و حقیقی (2001) آلفای کرونباخ و پایایی دونیمه سازی⁸ نسخه فارسی BDI را به ترتیب 0/87 و 0/84 گزارش کردند.

برداشت کلی بالینی⁹ (CGI) (گای¹⁰ و بوناتو¹¹، 1970) ابزاری با دو گویه است که شدت¹² (Se) و بهبود¹³ (Im) یا تغییر کلی را ارزیابی می کند و در مقیاس لیکرت هفت درجه ای پاسخ داده می شود.

تجزیه و تحلیل داده ها با کمک نرم افزار SPSS-18¹⁴ و به روش همبستگی پیرسون¹⁵ و رگرسیون چندمتغیری¹⁶ انجام شد.

یافته ها

38 نفر (47/5 درصد) از آزمودنی ها دختر بودند. میانگین (و انحراف معیار) سن و سال های تحصیل آزمودنی ها به ترتیب 15/97 (1/81) و 8/36 (1/89) بود. میزان تحصیلات به تفکیک در 11 (13/75 درصد)، 27 (33/75 درصد) و 41 (51/25 درصد) نفر به ترتیب ابتدایی، راهنمایی و دبیرستان و یک نفر (1/25 درصد) نیز بی سواد بود. نوع ایزود در شروع مطالعه در 46 (57/5 درصد) و 34 (42/5 درصد) نفر به ترتیب از نوع شیدایی و مختلط بود. از نظر فراوانی اختلال های همبود، 25 (31/25 درصد)، 31 (38/75 درصد)، 59 (73/75 درصد)، 19 (23/75 درصد)، 18 (22/5 درصد)، 16 (20 درصد)، 14 (17/5 درصد)، 10 (12/5 درصد)، 8 (8/75 درصد)، 5 (6/25 درصد) و 4 (5 درصد) نفر به ترتیب تشخیص اختلال نافرمانی مقابله ای¹⁷ (ODD)، اختلال سلوک¹⁸ (CD)، اختلال بیش فعالی/ کمبود توجه¹⁹ (ADHD)، اختلال وسواسی- اجباری²⁰ (OCD)، اختلال اضطراب جدایی²¹ (SAD)، نشانه های روان پریشی²² (PS)، اختلال اضطراب فراگیر²³ (GAD)، اختلال مصرف مواد²⁴ (SUD)، ترس مرضی²⁵، اختلال تیک²⁶ (TD) و اختلال پانیک²⁷ (PD) گرفتند.

- | | |
|---|------------------------------|
| 1- Brooks | 2- Kutcher |
| 3- test-retest reliability | 4- Beck Depression Inventory |
| 5- Steer | 6- Brown |
| 7- Cronbach α | 8- split-half reliability |
| 9- Clinical Global Impression | |
| 10- Guy | 11- Bonato |
| 12- severity | 13- improvement |
| 14- Statistical Package for the Social Science-version 18 | |
| 15- Pearson correlation | 16- multivariate regression |
| 17- Oppositional Defiant Disorder | |
| 18- Conduct Disorder | |
| 19- Attention Deficit /Hyperactivity Disorder | |
| 20- Obsessive-Compulsive Disorder | |
| 21- Separation Anxiety Disorder | |
| 22- Psychotic Symptoms | |
| 23- Generalized Anxiety Disorder | |
| 24- Substance Use Disorder | 25- Phobia |
| 26- Tic Disorder | 27- Panic Disorder |

جدول 1- ضرایب همبستگی میان عوامل پیش‌گویی‌کننده و شاخص‌های پیامد در دو دوره پی‌گیری

پی‌گیری نخست (ماه سوم)					
میزان بازگشت	میزان بستری	شدت افسردگی	شدت شیدایی	¹ Se	² Im
سن	-0/08	-0/08	0/04	-0/03	0/07
جنس	0/04	0/02	0/15	0/05	-0/06
طول مدت بیماری 1	0/11	-0/03	-0/04	0/01	0/08
طول مدت بیماری 2	0/09	-0/13	0/03	0/21	-0/10
نوع اپیزود بیماری	0/16	0/03	0/05	-0/10	0/14
میزان پذیرش درمان	0/14	-0/06	0/12	-0/27*	0/31**
وجود روان‌پریشی	-0/23	-0/15	0/13	-0/06	0/10
همبودی با سایر اختلال‌ها	0/16	0/06	0/26*	0/29**	-0/19
شدت افسردگی در بدو بستری	-0/37**	-0/18	0/39**	-0/13	0/22
شدت شیدایی در بدو بستری	-0/07	-0/20	0/04	0/06	0/04
شدت کلی اختلال در بدو بستری ³	0/07	-0/16	0/24*	0/21	-0/07
پی‌گیری دوم (ماه ششم)					
سن	0/02	0/10	0/01	0/02	-0/06
جنس	0/14	0/05	-0/15	0/31**	-0/21
طول مدت بیماری 1	-0/18	-0/15	0/04	-0/16	0/20
طول مدت بیماری 2	0/11	0/18	-0/10	0/21	-0/19
نوع اپیزود بیماری	-0/07	-0/02	-0/15	-0/28*	0/12
میزان پذیرش درمان	-0/05	0/20	0/04	0/14	-0/08
وجود روان‌پریشی	0/22*	-0/10	0/14	-0/03	0/13
همبودی با سایر اختلال‌ها	0/006	0/09	0/09	0/12	-0/10
شدت افسردگی در بدو بستری	-0/09	-0/19	0/34**	0/01	0/10
شدت شیدایی در بدو بستری	0/08	0/00	0/15	0/25*	-0/09
شدت کلی اختلال در بدو بستری ³	0/15	0/8	0/11	0/11	-0/02

1- severity; 2- improvement; 3- based on CGI-Severity; * p<0/05; ** p<0/01

طول مدت بیماری 1= مدت زمان میان بروز بیماری و دریافت نخستین درمان مناسب روانپزشکی؛ طول مدت بیماری 2= زمان بروز اپیزود کنونی تا بستری کنونی

سایر اختلال‌ها ($B=13/92$, $t=2/75$, $Beta=0/30$, $p=0/008$) توانستند شدت افسردگی در پی‌گیری سه‌ماهه را پیش‌بینی کنند. ضریب تبیین در گام نخست و دوم به ترتیب 0/14 و 0/24 بود. در پی‌گیری شش‌ماهه، تنها شدت افسردگی در بدو بستری ($B=0/23$, $t=2/80$, $Beta=0/33$, $p=0/007$) توانایی پیش‌بینی شدت افسردگی را داشت. ضریب تبیین 0/11 بود. تحلیل رگرسیون چندمتغیری به‌روش گام‌به‌گام برای پیش‌بینی شدت شیدایی نشان داد در گام نخست، هم‌بودی با سایر اختلال‌ها ($B=9/09$, $t=2/52$, $Beta=0/30$, $p=0/01$) و در گام دوم، هم‌بودی با سایر اختلال‌ها ($p=0/01$), $B=8/83$, $t=2/53$, $Beta=0/29$) و میزان پذیرش درمان ($B=-0/26$, $t=-2/30$, $Beta=0/27$, $p=0/02$) توانستند شدت

شدت افسردگی ($B=-0/40$, $t=-3/51$, $Beta=-0/40$, $p=0/001$) و شدت شیدایی ($B=-0/27$, $t=-2/21$, $Beta=-0/25$, $p=0/003$) توانستند میزان بازگشت در پی‌گیری نخست را پیش‌بینی کنند. ضریب تبیین نیز در گام نخست و دوم به ترتیب 0/13 و 0/19 بود. گفتنی است هیچ‌یک از متغیرها نقشی در پیش‌بینی میزان بازگشت در پی‌گیری شش‌ماهه، نیز پیش‌بینی میزان بستری‌شدن در هر دو پی‌گیری را نداشتند. تحلیل رگرسیون چندمتغیری به‌روش گام‌به‌گام برای پیش‌بینی شدت افسردگی نشان داد در گام نخست، شدت افسردگی در بدو بستری ($B=0/37$, $t=3/34$, $Beta=0/38$, $p=0/001$) و در گام دوم، شدت افسردگی در بدو بستری ($B=0/39$, $t=3/71$, $Beta=0/40$, $p=0/001$) و هم‌بودی با

است. در تبیین این یافته می‌توان گفت با افزایش سن، میزان تقاضای اجتماعی و مسئولیت‌های فرد افزایش می‌یابد؛ عواملی که می‌توانند بر پیامد بیماری تأثیر بگذارند، گرچه دوره شش ماهه برای ارزیابی این امر، دوره کوتاهی بود.

یافته دیگر پژوهش حاضر نشان داد پسران در پی‌گیری شش ماهه شدت شیدایی بیشتری داشتند. تحلیل رگرسیون نیز نشان داد دختر بودن به‌طور منفی شدت شیدایی را در پی‌گیری شش ماهه پیش‌بینی می‌کند. این یافته با یافته‌های همکاران (1997) ناهم‌خوان ولی با یافته‌های برنولی و همکاران (2009)، مبنی بر این که دختر بودن بهبودی بیشتری را در پی‌گیری شش ماهه پیش‌بینی می‌کند، هم‌خوان است. در پژوهش حاضر بیشتر آزمودنی‌های پسر به‌صورت همبود، دست‌کم به ODD، ADHD و CD مبتلا بودند، بنابراین در تفسیر شدت بیشتر نشانه‌های شیدایی در آنان، باید به وجود این اختلال‌های همبود نیز توجه داشت. وقتی شدت نشانه‌ها و شدت اختلال به متغیرهای پیش‌بینی‌کننده پیامد افزون شد، قدرت اختلال‌های همبود در پیش‌بینی پیامد کاهش یافت. بنابراین به‌نظر می‌رسد شدید بودن نشانه‌های اختلال دوقطبی، نقش قوی‌تری در تعیین شدت نشانه‌ها در سیر بیماری بازی می‌کند. با این حال توجه به هم‌پوشانی نشانه‌های اختلال‌های ایزدایی¹ با اختلال دوقطبی، از نظر انتخاب نوع درمان موضوع مهمی به‌شمار می‌آید.

یافته دیگر پژوهش حاضر نشان داد طول مدت بیماری با پیامد سه و شش ماهه مرتبط است؛ هر چه مدت زمان میان بروز بیماری و دریافت نخستین درمان مناسب روانپزشکی (طول مدت درمان I) بیشتر بود، پیش‌آگهی بدتر می‌شد. به‌نظر می‌رسد افزایش طول مدت اختلال درمان‌نشده، باعث استقرار بیماری می‌شود، عملکرد فرد را مختل می‌کند و پیامدهایی مانند آسیب به خود و دیگران و اُفت عملکرد تحصیلی را به‌دنبال دارد. هر چه زمان بروز اپیزود کنونی تا بستری کنونی (طول مدت بیماری II) کوتاه‌تر بود، تظاهر نشانه‌ها شدیدتر بود. بنابراین به‌نظر می‌رسد آشنایی پیشین مراقبان با اختلال و نشانه‌های آن، باعث حساسیت بیشتر به نشانه‌های بازگشت می‌شود و بنابراین بیمار را زودتر برای درمان ارجاع می‌دهند. این یافته با بررسی کوواچ و همکاران (1999) هم‌خوان است؛ شدید و حاد بودن نشانه‌ها باعث می‌شود بیمار در فاصله کوتاه‌تری از بروز نشانه‌ها، برای درمان ارجاع و بستری شود.

شیدایی در پی‌گیری سه ماهه را پیش‌بینی کنند. ضریب تبیین در گام نخست و دوم به ترتیب 0/09 و 0/16 بود. در پی‌گیری شش ماهه، تنها جنس (زن بودن) ($Beta = -0/29$, $p = 0/01$), $B = -4/07$, $t = -2/44$) توانایی پیش‌بینی شدت شیدایی را داشت. ضریب تبیین 0/08 بود.

تحلیل رگرسیون چندمتغیری به‌روش گام‌به‌گام برای پیش‌بینی شدت بیماری (بر پایه خرده‌مقیاس شدت CGI) نشان داد در پی‌گیری سه ماهه تنها میزان پذیرش درمان ($Beta = 0/31$, $p = 0/009$, $t = -2/68$, $B = -0/06$) توانست شدت بیماری را با ضریب تبیین 0/10 پیش‌بینی نماید. در پی‌گیری شش ماهه در گام نخست، طول مدت بیماری II ($p = 0/03$, $Beta = 0/16$, $t = 2/16$, $B = 0/01$) و در گام دوم، طول مدت بیماری II ($Beta = -0/29$, $p = 0/01$, $t = -2/44$, $B = -4/07$) و طول مدت بیماری I ($p = 0/04$, $Beta = -0/25$, $t = -2/04$, $B = 0/06$) توانستند شدت بیماری را پیش‌بینی کنند. ضریب تبیین در گام نخست و دوم به ترتیب 0/06 و 0/12 بود.

تحلیل رگرسیون چندمتغیری به‌روش گام‌به‌گام برای پیش‌بینی میزان بهبودی (بر پایه خرده‌مقیاس بهبودی CGI) نشان داد میزان پذیرش درمان در پی‌گیری سه ماهه توانست میزان بهبودی را با ضریب تبیین 0/09 پیش‌بینی نماید ($Beta = 0/31$, $p = 0/01$, $t = 2/64$, $B = 0/06$). در پی‌گیری شش ماهه، با حذف شدت نشانه‌ها در بدو بستری، همبودی ADHD توانست میزان بهبودی را با ضریب تبیین 0/19 پیش‌بینی کند ($Beta = 0/41$, $p = 0/01$, $t = 3/85$, $B = 0/01$). ولی با افزون شدن شدت نشانه‌های افسردگی و شیدایی و شدت کلی اختلال، رابطه معنی‌دار نشد.

بحث

هدف پژوهش حاضر، شناسایی عوامل جمعیت‌شناختی و بالینی پیش‌بینی‌کننده پیامد کلی اختلال دوقطبی در کودکان و نوجوانان (میزان بازگشت، بستری دوباره، شدت نشانه‌ها و میزان بهبودی) در پی‌گیری‌های سه و شش ماهه بود.

اگرچه بروز اختلال در سن پایین به‌طور معمول با آسیب‌پذیری ژنتیکی بالاتر یا میزان بالاتر خطر محیطی همراه است - شاخصی که نشان‌گر پیش‌آگهی بد است - یافته‌های بررسی حاضر نشان داد سن بروز بیماری با پیامد سه و شش ماهه ارتباط ندارد. این یافته با یافته‌های امسلی و همکاران (1997) هم‌خوان ولی با یافته‌های گودیر و همکاران (1997) ناهم‌خوان

هم‌چنین یافته‌ها نشان داد در مواردی که شدت بیماری از ابتدا بیشتر بود، در پی‌گیری شش‌ماهه نیز میزان بازگشت نشانه‌ها و شدت شیدایی بیشتر بود. این یافته تأییدی بر سیر منفی، تمایل کم به دریافت درمان و پاسخ‌دهی ضعیف اختلال دوقطبی کودکان و نوجوانان نسبت به درمان است.

یافته دیگر پژوهش که نشان داد اپیزود مختلط با شدت شیدایی در پی‌گیری شش‌ماهه همبستگی منفی دارد، با یافته‌های استروبر و همکاران (1998) هم‌خوان نیست؛ این پژوهشگران نشان دادند شدت شیدایی در اپیزود شیدایی کمتر از اپیزود مختلط است و در کل، اپیزود مختلط، پیامد درمانی ضعیف‌تری دارد. شاید دلیل ناهم‌خوانی را بتوان به تفاوت در زمان مراجعه برای درمان نسبت داد؛ تجربه بالینی در ایران نشان می‌دهد بیماران مبتلا به اپیزود شیدایی زودتر از مبتلایان به اپیزود مختلط برای درمان ارجاع می‌شوند. انتظار می‌رود با کاهش مدت دوره درمان‌نشده بیماری، شدت نشانه‌ها در سیر بیماری کاهش یابد. اما به دلیل همکاری نکردن در فرآیند درمانی و تمایل به تجربه دوباره نشانه‌های خلق بالا یا شکایت از عوارض داروهای تثبیت‌کننده خلق، درمان را قطع می‌کنند و بنابراین با شدت بالاتری از نشانه‌ها مواجه می‌شوند. در عوض تجربه‌های منفی مربوط به خلق پایین بیماران در اپیزود مختلط، ممکن است میزان پیروی آنان را از برنامه دارویی بیشتر کند و پذیرش درمان را افزایش دهد.

یافته دیگر نشان داد میزان پذیرش درمان با شدت شیدایی و شدت بیماری در پی‌گیری سه‌ماهه همبستگی منفی و با میزان بهبودی در پی‌گیری شش‌ماهه همبستگی مثبت دارد. این امر نقش انگیزه بیمار برای درمان و پای‌بندی به آن را در پیامد این اختلال نشان می‌دهد.

یافته دیگر نشان داد وجود روان‌پریشی در بدو بستری، به‌طور مثبت با میزان بازگشت در پی‌گیری شش‌ماهه هم‌بسته است. این یافته نیز با دیگر یافته‌های پژوهشی (بیرماهر و همکاران، 2006؛ برونلی و همکاران، 2009؛ گراف و همکاران، 1993) که وجود ویژگی‌های روان‌پریش را با پیامد ضعیف بیماری مرتبط می‌دانند، هم‌خوان است. گرچه روان‌پریشی، خود به عنوان یک متغیر مستقل، بر پیامد اختلال مؤثر است، می‌تواند به عنوان یک عامل واسطه‌ای (واقعیت‌آزمایی پایین) نیز بر برخی عوامل اثرگذار بر پاسخ به درمان (مانند میزان پذیرش درمان، انگیزه بیمار برای درمان و میزان همکاری با پزشک) تأثیر منفی بگذارد و شدت بیماری را افزایش دهد، که در نهایت به پیامد بدتر منجر شود.

در مورد ارتباط شدت افسردگی، شدت شیدایی و شدت کلی اختلال در بدو بستری با پیامد سه و شش‌ماهه، یافته‌ها نشان داد شدت افسردگی در بدو بستری با شدت افسردگی در پی‌گیری‌های سه و شش‌ماهه همبستگی مثبت و با میزان بازگشت سه‌ماهه همبستگی منفی دارد. شدت شیدایی در بدو بستری با شدت شیدایی در پی‌گیری شش‌ماهه، و شدت بیماری (بر پایه خرده‌مقیاس شدت CGI) با شدت افسردگی سه‌ماهه رابطه مثبت داشت. شدت افسردگی در بدو بستری به‌طور منفی میزان بازگشت سه‌ماهه و به‌طور مثبت شدت افسردگی ماه ششم را پیش‌بینی کرد. این یافته‌ها نشان‌گر هم‌سویی نشانه‌ها در پی‌گیری‌های سه و شش‌ماهه با نشانه‌های زمان بستری است و سیر تدریجی بهبودی از این اختلال را آشکار می‌سازد.

حجم کوچک نمونه، مهم‌ترین محدودیت پژوهش حاضر بود. هم‌چنین آزمودنی‌ها همگی از بیماران بستری انتخاب شده بودند، امری که تعمیم‌پذیری یافته‌ها را با مشکل مواجه می‌سازد. میزان بالای هم‌بودی با سایر اختلال‌ها نیز باعث شد بیماران در پی‌گیری‌های پسین با انگیزه کمتری مراجعه نمایند. آینده‌نگربودن روش پژوهش، مزیت اصلی پژوهش حاضر بود، که باعث شد اطلاعات محدود به موارد ثبت‌شده در پرونده یا خاطرات پدر و مادر و بیماران نباشد.

سپاسگزاری

پژوهش حاضر با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. بدین وسیله از این معاونت، هم‌چنین مسئولان محترم بخش‌های مدارک پزشکی و روانپزشکی کودک و نوجوان بیمارستان روزبه، برای همکاری بی‌دریغشان، نیز تمامی شرکت‌کنندگان در پژوهش صمیمانه قدردانی می‌شود.

[بنا به اظهار نویسنده مسئول مقاله، تعارض منافع وجود نداشته است].

منابع

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4thed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Barekatin, M., Tavakkoli, M., Molavi, H., Maroofi, M., & Salehi, M. (2007). Normality, reliability and validity of Young mania rating scale. *Journal of Psychology*, 2(11), 150-166.

- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck depression inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation
- Beigel, A., Murphy, D. L., & Bunney, W. E. J. (1971). The manic-state rating scale: Scale construction, reliability, and validity. *Archives of General Psychiatry*, 25, 256-262.
- Birmaher, B., Axelson, D., & Strober, M. (2006). Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry*, 63, 175-183.
- Bowden, C. L. (1995). Predictors of response to divalproex and lithium. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 25-30.
- Brooks, S. J., & Kutcher, S. (2000). Diagnosis and measurement of adolescent depression: A review of commonly utilized instruments. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 11, 341-376.
- Brunelle, J., Consoli, A., Tanguy, M. L., Huynh, C., Pe'risse, D., Deniau, E., Guile, J. M., Ge'ardin, P., & Cohen, D. (2009). Phenomenology, socio-demographic factors and outcome upon discharge of manic and mixed episodes in hospitalized adolescents: A chart review. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 18(3), 185-193.
- Chakrabarti, S., Kulhara, P., & Verman, S. (1992). Extent and determinants of burden among families of patients with affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86, 247-252.
- Dehshiri, G. R., Najafi, M., Shikhi, M., & Habibi Askarabad, M. (2009). Investigating primary psychometric properties of children's depression inventory. *Journal of Family Research*, 5(2), 159-177. (Persian)
- Emslie, G. J., Mayes, T. L., Laptook, R. S., & Batt, M. (2003). Predictors of response to treatment in children and adolescents with mood disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 26, 435-456.
- Emslie, G. J., Rush, A. J., Weinberg, W. A., Kowatch, R. A., Hughes, C. W., & Carmody, T. (1997). Double-blind, randomized placebo-controlled trial of fluoxetine in depressed children and adolescents. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1031-1037.
- Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Bolhofner, K., & Craney, J. L. (2001). Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158, 125-127.
- Goodyer, I. M., Herbert, J., Tamplin, A., Secher, S. M., & Pearson, J. (1997). Short-term outcome of major depression: Life events, family dysfunction, and friendship difficulties as predictors of persistent disorder. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 474-480.
- Grof, P., Alda, M., Grof, E., Fox, D., & Cameron, P. (1993). The challenge of predicting response to stabilizing lithium treatment: The importance of patient selection. *British Journal of Psychiatry*, 163, 16-19.
- Guy, W., & Bonato, R. R. (1970). Manual for the ECDEU assessment battery. *National Institute of Mental Health, Chevy Chase*, 12(1), 12-16.
- Jayson, D., Wood, A., Kroll, L., Fraser, J., & Harrington, R. (1998). Which depressed patients respond to cognitive-behavioral treatment? *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37, 35-39.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children, Present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 980-988.
- Kovacs, M. (1981). Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiatry*, 46, 305-315.
- Kowatch, R. A., Carmody, T. J., Emslie, G. J., Rintelmann, J. W., Hughes, C. W., & Rush, A. J. (1999). Prediction of response to fluoxetine and placebo in children and adolescents with major depression: A hypothesis generating study. *Journal of Affective Disorders*, 54, 269-276.
- Mander, A. J. (1986). Clinical prediction of outcome and lithium response in bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 11, 35-41.
- McCauley, E., Myers, K., Mitchell, J., Calderon, R., Schloedt, K., & Treder, R. (1993). Depression in young people: Initial presentation and clinical course. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 714-722.
- Muratori, F., & Fasano, F. (1997). Life events, environmental variables and child depression. *Psychopathology*, 30, 111-117.

- Pavuluri, M. N., Birmaher, B., & Naylor, M. W. (2005). Pediatric bipolar disorder: A review of the past 10 years. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44(9), 846-871.
- Pettersson, V., Fyro, B., & Sedval, G. (1973). A new scale for the longitudinal rating of manic states. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 49, 248-256.
- Pfeffer, C. R., Klerman, G. L., Hurt, S. W., Lesser, M., Peskin, J. R., & Siefker, C.A. (1991). Suicidal children grow up: Demographic and clinical risk factors for adolescent suicide attempts. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 609-616.
- Rajabi, G. R., Attari, Y. A., & Haghighi, J. (2001). Factorial analysis of Beck depression inventory questionnaire on male students of Ahvaz Shahid Chamran University. *Journal of Educational Sciences and Psychology*, 8(3 & 4) 49-66. (Persian)
- Reinherz, H. Z., Giaconia, R. M., Pakis, B., Silverman, A. B., & Frost, A. K. (1993). Psychosocial risks for major depression in late adolescents: A longitudinal study. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 1155-1163.
- Shahrivar, Z., Kousha, M., Moallemi, S., Tehrani-Doost, M., & Alaghbandrad, J. (2010). The reliability and validity of kiddie-schedule for affective disorders and schizophrenia, present and life time version. *Child and Adolescence Mental Health*, 15(2), 97-102.
- Strober, M., De Antonio, M., Schmidt-Lackner, S., Freeman, R., Lampert, C., & Diamond, J. (1998). Early childhood attention deficit hyperactivity disorder predicts poorer response to acute lithium therapy in adolescent mania. *Journal of Affective Disorders*, 51, 145-151.
- Strober, M., Morrell, W., Burroughs, J., Lampert, C., Danforth, H., & Freeman, R. A. (1988). Family study of bipolar I disorder in adolescence: Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *Journal of Affective Disorders*, 15, 255-268.
- Strober, M., Morrell, W., Lampert, C., & Burroughs, J. (1990). Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar I illness: A naturalistic study. *American Journal of Psychiatry*, 147, 457-461.
- Strober, M., Schmidt-Lackner, S., Freeman, R., Bower, S., Lampert, C., & DeAntonio, M. (1995). Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness: A five-year naturalistic, prospective follow-up. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 724-731.
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133, 429-443.

Original Article

Short-time Outcome Predictors of Bipolar Disorder Type I in Children and Adolescents

Abstract

Objectives: This study aimed to evaluate the three and six month clinical and demographic outcome predictors (recurrence rate, the rate of hospitalization, severity of illness and recovery rates) in a group of children and adolescents with type I bipolar disorders. **Method:** The participants of this longitudinal and prospective study were 80 children and adolescents admitted in Roozbeh Hospital, Tehran, Iran with a diagnosis of type I bipolar disorder. Consecutive referrals were included in a prospective cohort. The participants were evaluated at admission, discharge, and follow-up at 3 and 6 months, using demographic questionnaire, Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version-Persian Version (K-SADS-PL-PV), Young Mania Rating Scale (Y-MRS), Children Depression Inventory (CDI), Beck Depression Inventory (BDI), and Clinical Global Impression (CGI). The Pearson correlation coefficient and multivariate regressions were used for data analysis. **Results:** The 6-month follow-up showed that there was a positive correlation between the severity of mania with male gender ($p=0.01$) and the severity of mania at admission ($p=0.04$). The rate of recurrence at the 6-month follow-up was correlated ($p=0.05$, $r=0.22$) with psychosis at admission. The duration of untreated disorder ($p=0.03$) had a positive correlation with the severity of global impairment at the 6 month follow-up. **Conclusion:** This study confirms the role of some demographic and clinical features in predicting the course of disease and response to treatment.

Key words: bipolar disorder; child and adolescent; outcome; predictor

[Received: 23 June 2011; Accepted: 4 October 2011]

**Parviz Molavi^a, Zahra Shahrivar^{*},
Javad Mahmoodi Gharaee^b, Sajjad
Basharpour^c, Afshan Sharghi^a, Fatemeh
Nikparvar^d**

^{*} Corresponding author: Roozbeh Hospital,
Tehran University of Medical Sciences, Tehran,
Iran, IR.

Fax: +9821-55419113

E-mail: sharivar@sina.tums.ac.ir

^a Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil,
Iran; ^b Roozbeh Hospital, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran; ^c University of
Mohaghegh Ardebili, Iran; ^d Shahid Beheshti
University, Tehran, Iran.